

Duoplavin

(association fixe de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique, antiagrégants plaquettaires)

Pas d'avantage clinique démontré en prévention des événements liés à l'athérothrombose par rapport à l'utilisation conjointe de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique pris séparément.

L'ESSENTIEL

❑ Duoplavin est une association fixe de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique disponible sous deux dosages : 75 mg de clopidogrel associé à 75 mg ou 100 mg d'acide acétylsalicylique.

❑ Il est indiqué en substitution, chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique, en prévention des événements liés à l'athérothrombose, pour :

- syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent ;
- infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.

❑ Aucune étude clinique n'ayant étudié spécifiquement cette association fixe, son intérêt n'a pas été démontré en termes de réduction de la morbi-mortalité.

Synthèse d'avis de la Commission de la transparence, en ligne sur le site de la HAS. Reproduction à l'identique, avec son autorisation.

Stratégie thérapeutique

❑ À la phase aiguë d'un syndrome coronaire aigu (SCA) ST –

- Trois situations cliniques peuvent être distinguées.

→ Le pronostic vital est mis en jeu immédiatement : le recours en urgence, dans les 3 heures, à une stratégie invasive immédiate (coronarographie et éventuellement geste de reperfusion) est justifié.

→ Le pronostic vital n'est pas engagé immédiatement, mais il existe un risque de complications aiguës : la stratégie invasive peut être différée jusqu'à 72 heures après le diagnostic.

→ L'état clinique du patient ne nécessite pas le recours à une stratégie invasive.

- Dans tous ces cas, le traitement médicamenteux associe, notamment, la prescription d'une héparine (non fractionnée ou de bas poids moléculaire), d'acide acétylsalicylique et d'un bêtabloquant. Il est utile d'associer le clopidogrel avec l'acide acétylsalicylique dès le début de la prise en charge, quelle que soit la stratégie thérapeutique ultérieure des patients (invasive ou non) et le niveau de risque estimé.

❑ À la phase aiguë d'un SCA ST +

- La désobstruction coronaire précoce contribue à améliorer le pronostic des patients. Le choix entre l'angioplastie et la fibrinolyse se fait en fonction de la situation clinique, et surtout du temps écoulé depuis le début de la symptomatologie.

- Le traitement médicamenteux associe, notamment, la prescription d'une héparine (non fractionnée ou de bas poids moléculaire), d'acide acétylsalicylique et, éventuellement, en cas d'angioplastie, d'un anti-GPIIb-IIIa. Le clopidogrel est prescrit soit en association à l'acide acétylsalicylique, soit seul si l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué. Le clopidogrel doit être débuté par une dose de charge de 300 mg suivie d'une prise quotidienne de 75 mg. Chez les patients de plus de 75 ans, la dose de charge n'est pas administrée.

❑ En dehors de la phase aiguë (post-hospitalisation)

Le traitement médicamenteux comprend notamment l'acide acétylsalicylique associé pendant 9 à 12 mois (au moins 12 mois en cas de pose d'un stent actif) au clopidogrel à la dose de 75 mg/j.

❑ Place des spécialités dans la stratégie thérapeutique

Duoplavin 75/75 et 75/100 sont des médicaments de deuxième intention, dont la prescription n'est envisageable que chez des patients adultes déjà traités par clopidogrel et acide acétylsalicylique aux mêmes doses.

L'intérêt d'une association à dose fixe dans la prise en charge des patients avec syndrome coronaire aigu, par rapport à la prise séparée des deux médicaments, n'est pas établi. De plus, ces spécialités ne sont pas adaptées à la prise en charge de tous les patients.

Données cliniques

❑ La bioéquivalence entre les associations fixes Duoplavin 75/75 et 75/100 et les associations libres de clopidogrel 75 et d'acide acétylsalicylique 75 ou 100 mg a été démontrée.

❑ Les études ne permettent pas de documenter l'efficacité de Duoplavin dans ces indications. Par ailleurs, la réduction de la morbi-mortalité n'a pas été établie avec les associations libres de 75 mg de clopidogrel + 75 ou 100 mg d'aspirine.

❑ Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique sont hémorragiques (hématomes, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale) et digestifs (diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie).

Une attention particulière devra être apportée en cas d'arrêt de Duoplavin, notamment lors de la réalisation d'un acte invasif médical ou chirurgical. Si cet acte est programmé, la bithérapie devra être systématiquement substituée par une monothérapie par acide acétylsalicylique ou clopidogrel, conformément aux recommandations en vigueur¹.

Intérêt du médicament

❑ Le service médical rendu* par Duoplavin est important.

❑ Duoplavin 75 mg/75 mg et 75 mg/100 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs composants pris séparément.

❑ Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

(1) « Gestion du traitement antiplaquettaire oral chez les patients porteurs d'endoprothèses coronaires », SFAR 2006.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

© Haute Autorité de santé 2010
Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 21 juillet 2010 (CT-8086), disponible sur www.has-sante.fr

Commentaire

Thierry Lefèvre

hôpital privé Jacques-Cartier, 91300 Massy
t.lefevre@angio-icps.com

Commentaire d'expert
sollicité par
La Revue du Praticien
en partenariat avec
la Fédération
des spécialités
médicales.



Association fixe de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique : une efficacité probable mais non démontrée

L'intérêt d'une double association antiplaquettaire après un syndrome coronaire aigu ou une angioplastie coronaire n'est pas discuté. Le problème majeur est le risque de non observance du traitement qui est associé à un risque élevé de nouveau syndrome coronaire aigu ou de thrombose de stent.

L'intérêt potentiel de Duoplavin (Bristol-Myers Squibb) est d'améliorer l'observance en simplifiant le traitement. Il s'agit en effet d'une association de clopidogrel (75 mg) et d'acide acétylsalicylique (75 ou 100 mg) se prenant à raison d'un comprimé par jour. Il est indiqué, selon les recommandations de la HAS, en substitution, chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique pour un syndrome coronaire aigu avec ou sans sus-décalage du segment ST, avec ou sans angioplastie coronaire avec pose de stent.

Aucune étude clinique n'a étudié spécifiquement cette association fixe par rapport à la prise des deux médicaments mais les trois études comparatives présentées ont montré une bioéquivalence avec toutefois une diminution de la résorption de l'aspirine.

On peut se demander pourquoi l'indication dans l'angor stable traité par angioplastie avec stent n'a pas été demandée ou retenue car il s'agit d'une situation fréquente.

Pour ce qui de l'angioplastie coronaire, il est devenu courant de donner des doses d'aspirine de l'ordre de 160 mg/j, voire plus, notamment chez les patients diabétiques dont le turnover et l'activité plaquettaire sont augmentés ; et par ailleurs, de donner aux patients résistants au clopidogrel (dont l'efficacité est testée dans certains centres), 2 fois 75 mg, ce qui pourrait compliquer la prescription, voire inciter à

proposer au patient de prendre 2 prises par jour de Duoplavin, ce qui n'est pas prévu dans l'autorisation de mise sur le marché.¹⁻⁵

1. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354(16):1706-17.
2. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294(10):1224-32.
3. Ho PM, Peterson ED, Wang L, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008;299(5):532-9.
4. Ferreira-Gonzales I, Marsal JR, Ribera A, et al. Background, incidence, and predictors of antiplatelet therapy discontinuation during the first year after drug eluting stent implantation. *Circulation* 2010; 122:1017-25
5. Cuisset T, Cayla G, Silvain J. Clopidogrel resistance: what's new? *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103:349-53.

T. Lefèvre déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts.